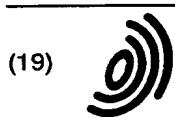


107507362



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 876 819 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
11.11.1998 Patentblatt 1998/46

(51) Int. Cl. 6: A61K 47/14, A61K 47/30

(21) Anmeldenummer: 98107386.9

(22) Anmeldetag: 23.04.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 07.05.1997 DE 19719187

(71) Anmelder:  
BASF AKTIENGESELLSCHAFT  
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:  
• Kothrade, Stephan, Dr.  
67117 Limburgerhof (DE)

- Meffert, Helmut, Dr.  
67069 Ludwigshafen (DE)
- Berndl, Gunther, Dr.  
67273 Herxheim (DE)
- Sanner, Axel, Dr.  
67227 Frankenthal (DE)
- Stein, Stefan, Dr.  
55286 Wörrstadt (DE)
- Schehlmann, Volker, Dr.  
67354 Rörnerberg (DE)
- Ruchatz, Folker, Dr.  
67433 Neustadt (DE)

(54) Verwendung von Copolymerisaten des N-Vinyl-pyrrolidons in Zubereitungen wasserunlöslicher Stoffe

(57) Verwendung von Copolymeren aus

A) 60 bis 99 mol-% N-Vinylpyrrolidon, und

B) 1 bis 40 mol-% eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b1) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren,b2) N-Alkyl- oder N,N-Dialkyl-substituierten Amide der Acrylsäure oder der Methacrylsäure mit C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylresten, oderb3) der Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren, oder Gemischen dieser Monomeren,

als oberflächenaktive Substanzen in Zubereitungen wasserunlöslicher Stoffe.

EP 0 876 819 A1

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Copolymerisaten aus

5 A) 60 bis 99 mol-% N-Vinylpyrrolidon, und  
 B) 1 bis 40 mol-% eines Monomeren aus gewählt aus der Gruppe der  
 10 b1) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren,  
 b2) N-Alkyl- oder N,N-Dialkyl-substituierte Amide der Acrylsäure oder der Methacrylsäure mit C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylresten,  
 15 b3) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren, oder Gemischen dieser Monomeren,

als oberflächenaktive Substanzen in Zubereitungen wasserunlöslicher Stoffe sowie Zubereitungen enthaltend diese Copolymer. Bevorzugt handelt es sich um die Verwendung in pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen.

20 In der DE-OS 25 14 100 sind Copolymer aus Vinylpyrrolidon und langketigen Alkyl(meth)acrylaten sowie Terpolymer aus Vinylpyrrolidon, Vinylacetat und langketigen Alkyl(meth)acrylaten zur Verwendung als Emulgatoren für Emulsionen vom Wasser in Öl-Typ beschrieben. Das Molverhältnis Vinylpyrrolidon zu Carbonsäureester in den beanspruchten Copolymeren liegt zwischen 1 : 1 und 1 : 20, vorzugsweise zwischen 1 : 1,5 und 1 : 10.

25 Die Verwendung der genannten Polymerisate als Emulgatoren in Emulsionen vom Öl- in Wasser-Typ ist nicht bekannt. Die Verwendung von Co- und Terpolymeren mit einem Vinylpyrrolidon/Carbonsäureester-Molverhältnis größer 1 : 1 in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen ist ebenfalls nicht beschrieben.

30 Nicht immer sind pharmazeutische und kosmetische Wirkstoffe ausreichend wasserlöslich. Eine nicht ausreichende Wasserlöslichkeit von Wirkstoffen bedeutet, daß keine homogenen und aspektmäßig einwandfreien Zubereitungen erhalten werden und vielfach auch, daß die angestrebte Wirkung nicht optimal erreicht wird. Solche Wirkstoffe müssen deshalb mit amphiphilen Hilfsstoffen, z. B. Tensiden, solubilisiert werden. Auf diese Art und Weise werden die Bioverfügbarkeit und die Wirksamkeit des Wirkstoffes verbessert.

35 Aufgabe der Erfindung war es, Solubilisatoren für pharmazeutische, kosmetische oder andere wasserunlösliche Wirkstoffe oder Stoffe zur Verfügung zu stellen, die in der Lage sind, die Stoffe homogen zu dispergieren und somit in ausreichendem Umfang zur Absorption und Distribution im Organismus zur Verfügung zu stellen. Darüberhinaus sollten Substanzen bereit gestellt werden, die in der Lage sind, Öl in Wasser-Emulsionen zu stabilisieren.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Verwendung der eingangs definierten Copolymerisate gelöst.

40 Die N-Vinylpyrrolidon enthaltenden Polymerisate werden dadurch hergestellt, daß man die entsprechenden Monomeren, die jeweils mindestens 60 Mol.-% Vinylpyrrolidon enthalten, radikalisch polymerisiert.

Als Comonomere B) kommen mindestens 1, höchstens 40 Mol.-%, bevorzugt 10 bis 20 Mol-% eines Monomeren ausgewählt aus einer der folgenden Gruppen b1) bis b3) oder Mischungen dieser Comonomeren in Betracht.

45 Geeignete Monomere b1) sind C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren. Geeignete Carbonsäuren sind beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Dimethacrylsäure, Ethacrylsäure, Maleinsäure, Citraconsäure, Methylenmalonsäure, Allylessigsäure, Vinylessigsäure, Crotonsäure, Fumarsäure, Fumarsäure oder Itaconsäure, wobei Acrylsäure und/oder Methacrylsäure bevorzugt sind. Geeignete Alkylreste umfassen auch Cycloalkylreste. Bevorzugt werden Ester mit C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylresten eingesetzt. Geeignete Monomere sind beispielsweise Octylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Nonylacrylat, Decylacrylat, Laurylacrylat, Myristylacrylat, Cetylacrylat, Stearylacrylat, Oleylacrylat, Behenylacrylat, Hexylmethacrylat, Octylmethacrylat, Nonylmethacrylat, Decylmethacrylat, Laurylmethacrylat, Myristyl-methacrylat, Cetyl-methacrylat, Stearyl-methacrylat, Oleyl-methacrylat, Behenylmethacrylat oder tert.-Butylcyclohexylacrylat.

50 Weiterhin eignen sich als Monomere b2) auch N-alkyl- oder N,N-dialkylsubstituierte Carbonsäureamide der Acrylsäure oder der Methacrylsäure, wobei es sich bei den Alkylresten um C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl- oder Cycloalkylreste handelt, zum Beispiel N-Stearylacrylamid, N-Stearylmethacrylamid, N-Octylacrylamid, N,N-Dioctylacrylamid, N,N-Dioctylmethacrylamid, N-Cetylacrylamid, N-Cetyl-methacrylamid, N-Dodecylacrylamid, N-Dodecylmethacrylamid, N-Myristylacrylamid, 2-Ethylhexylacrylamid. Im Falle der N,N-Dialkylamide sind C<sub>8</sub>- und C<sub>9</sub>-Alkylreste bevorzugt.

55 Als weitere Monomere B eignen sich Vinylester aliphatischer Carbonsäuren (C<sub>8</sub>- bis C<sub>30</sub>-Carbonsäuren). Bevorzugt finden Vinylester von C<sub>8</sub> bis C<sub>18</sub>-Carbonsäuren Verwendung, beispielsweise Vinylester der Octan-, Nonan-, Decan-, Undeca-, Laurin-, Tridecan-, Myristin-, Palmitin-, Stearin-, Arachin- oder Behensäure oder der Ölsäure.

Selbstverständlich können auch Mischungen aus zwei oder mehreren Carbonsäureestern, Carbonsäureamiden

oder Vinylestern eingesetzt werden, solange die Summe der Anteile dieser Comonomere nicht 40 Mol-% überschreitet.

Als weitere Comonomere C) können folgende copolymerisierbaren Monomere (oder auch Mischungen derselben) verwendet werden (0 - 39 Mol-%, bevorzugt 0 - 20 Mol-%, besonders bevorzugt 0 - 10 Mol-%).

Monoethylenisch ungesättigte Carbonsäuren mit 3 bis 8 C-Atomen wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Dimethacrylsäure, Ethacrylsäure, Maleinsäure, Citraconsäure, Methylenmalonsäure, Allylessigsäure, Vinyllessigsäure, Crotonsäure, Fumarsäure, Mesaconsäure und Itaconsäure.

Aus dieser Gruppe von Monomeren verwendet man vorzugsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure oder Mischungen der genannten Carbonsäuren. Die monoethylenisch ungesättigten Carbonsäuren können in Form der freien Säure und - soweit vorhanden - der Anhydride oder in partiell oder in vollständig neutralisierter Form bei der Copolymerisation eingesetzt werden. Um diese Monomeren zu neutralisieren, verwendet man vorzugsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetallbasen, Ammoniak oder Amine, z.B. Natronlauge, Kalilauge, Soda, Pottasche, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumoxid, Calciumhydroxid, Calciumoxid, gasförmiges oder wässriges Ammoniak, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Morpholin, Diethylentriamin oder Tetraethylenpentamin.

Weitere geeignete Comonomere C) sind beispielsweise die C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester, Amide und Nitrile der oben angegebenen Carbonsäuren, z.B. Acrylsäuremethylester, Acrylsäureethylester, Methacrylsäuremethylester, Methacrylsäureethylester, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Hydroxybutylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, Hydroxypropylmethacrylat, Hydroxyisobutylacrylat, Hydroxyisobutylmethacrylat, Maleinsäuremonomethylester, Maleinsäuredimethylester, Maleinsäuremonoethylester, Maleinsäurediethylester, Acryl-amid, Methacrylamid, N,N-Dimethylacrylamid, N-tert.-butylacrylamid, Acrylnitril, Methacrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Diethyl-aminoethylacrylat, Diethylaminoethylmethacrylat sowie die Salze der zuletzt genannten Monomeren mit Carbonsäuren oder Mineralsäuren sowie die quaternierten Produkte.

Außerdem eignen sich als andere copolymerisierbare Monomere C) Acrylamidoglycolsäure, Vinylsulfonsäure, Allylsulfonsäure, Methallylsulfonsäure, Styrolsulfonsäure, Acrylsäure-(3-sulfopropyl)ester, Methacrylsäure(3-sulfopropyl)ester und Acrylamidomethylpropansulfonsäure sowie Phosphonsäuregruppen enthaltende Monomere, wie Vinylphosphonsäure, Allylphosphonsäure und Acrylamidomethanpropanphosphonsäure.

Weitere geeignete copolymerisierbare Verbindungen C) sind, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylimidazol, N-Vinyl-2-methylimidazol, N-Vinyl-4-methylimidazol, Diallylammoniumchlorid, Vinylacetat und Vinylpropionat. Es können auch Mischungen der genannten Monomeren einzusetzen.

Die Herstellung der Copolymerisate erfolgt nach bekannten Verfahren, z.B. der Lösungs-, Fällungs-, oder umgekehrten Suspensionspolymerisation unter Verwendung von Verbindungen, die unter den Polymerisationsbedingungen Radikale bilden.

Die Polymerisationstemperaturen liegen üblicherweise in dem Bereich von 30 bis 200, vorzugsweise 40 bis 110°C. Geeignete Initiatoren sind beispielsweise Azo- und Peroxyverbindungen sowie die üblichen Redoxinitiatorsysteme, wie Kombinationen aus Wasserstoffperoxid und reduzierend wirkenden Verbindungen, z.B. Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Natriumformaldehydsulfoxylat und Hydrazin.

Die Copolymeren besitzen K-Werte von mindestens 7 bis 130, vorzugsweise 10 bis 100, besonders bevorzugt 10 - 20. Die K-Werte werden bestimmt nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie, Band 13, 58 bis 64 und 71 bis 74 (1932) in wässriger Lösung bei 25°C, bei Konzentrationen, die je nach K-Wert-Bereich zwischen 0,1% und 5% liegen.

Die genannten Copolymeren eignen sich erfindungsgemäß zum Einsatz als oberflächenaktive Substanzen in Zubereitungen, die als wesentlichen Bestandteil einen oder mehrere wasserunlösliche Stoffe enthalten. Wasserunlösliche Stoffe im Sinne dieser Erfindung sind Stoffe, die in Wasser unter Anwendungsbedingungen überwiegend ungelöst sind. D.h., dass unter Anwendungsbedingungen keine effektive Menge des Stoffes gelöst ist. Demgemäß sind die wasserunlöslichen Stoffe mit Wasser unter Normalbedingungen nicht mischbar, bzw. bilden spontan keine homogene Phase mit Wasser. Wasserunlösliche Stoffe im Sinne dieser Erfindung sind vor allem pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe, aber auch Wirkstoffe für den Einsatz in Pflanzenschutzmitteln, weiterhin veterinärmedizinische Wirkstoffe, Nahrungsergänzungsmittel, z. B. für diätetische Lebensmittel, Lebensmittelarbstoffe oder Zusatzstoffe für die Tierernährung. Die Copolymeren können dabei zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwerlöslicher oder unlöslicher Wirkstoffe dienen, oder als Solubilisatoren in wässrigem Milieu oder zur Stabilisierung wässriger Dispersionen wie Suspensionen oder Öl-in-Wasser-Emulsionen.

Im Bereich der pharmazeutischen Formulierungen eignen sich die Copolymeren für feste oral zu applizierende Arzneiformen, Suppositorien, vaginale Anwendungsformen, Tropfen für transmucosale Anwendung, Augentropfen oder Ohrentropfen, Arzneimittellösungen, pulmonale Anwendungsformen, medizinische Nagellacke, medizinische Haarpflegemittel, parenteral zu verabreichende Arzneiformen, parenterale Ernährungszubereitungen, oder für transdermale Formen zur Verbesserung der Wirkstoffaufnahme durch die Haut. Transdermale Formen können neben Cremes, Salben, Gelen oder Lotionen auch Pflaster wie Nikotinpflaster oder beispielsweise Pflaster zur Verabreichung von Steroidhormonen, Nitroverbindungen, Analgetica, Hydroxycarbonsäuren, Vitamin-A-Säure oder andere Retinoide, Antimykotika, Antiinfectiva, Virostatika, alpha- oder beta-Blocker sein.

Kosmetische Formulierungen sind erfindungsgemäß Mittel für die Hautpflege, die Haarkosmetik, die Nagelpflege

oder für die Mundhygiene. Die Copolymeren eignen sich beispielsweise zur Solubilisierung oder Stabilisierung von Parfumölen, ätherischen Ölen, Essensen oder öligen Badezusätzen.

— Zubereitungen für den Pflanzenschutz umfassen Pesticide, Herbicide, fungicide oder Insectizide, vor allem auch solche Zubereitungen, die als Spritz- oder Gießbrühen zum Einsatz kommen.

5 Weiterhin eignen sich die Copolymeren im Nahrungsmittelbereich beispielsweise als Schutzkolloide oder Dispergierhilfsmittel für schwerlösliche Lebensmittelfarbstoffe wie beispielsweise Carotinoide.

Ebenso können die Copolymeren als Schutzkolloide bei der Emulsions- oder Suspensionspolymerisation oder in Zubereitungen für die Fotografie oder in Tonern eingesetzt werden.

10 Die Copolymeren können in Mengen von 0,05 Gew.-% bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung eingesetzt werden. Die Formulierungen können flüssige, bevorzugt wässrige Formulierungen sein oder auch feste oder halbfeste Formulierungen. Sie können neben den Copolymeren und den wasserunlöslichen Stoffen noch für das jeweilige Anwendungsgebiet übliche Hilfsstoffe in den dafür üblichen Mengen enthalten.

15 Beispiele 1 bis 4

Mit den in den nachstehenden Beispielen genannten Polymeren wurde die solubilisierende Wirkung für den Wirkstoff Diazepam getestet. Es wurden 1 Gew.-%ige wässrige Polymerlösungen eingesetzt.

20

Polymer	K-Wert (1%ig in Wasser)	Solubilisierung
Beispiel 1 N-Vinylpyrrolidon/Stearylacrylat Copolymer (90 : 10 Gew.-%)	20,0	185 µg/ml Diazepam
Beispiel 2 N-Vinylpyrrolidon-Cetylmethacrylat-Copolymer (80 : 20 Gew.-%)	18,3	205 µg/ml Diazepam
Beispiel 3 N-Vinylpyrrolidon-Vinylcaprolactam-Dodecylmethacrylamid-Terpolymer (60 : 20 : 20 Gew.-%)	10,9	200 µg/ml Diazepam
Beispiel 4 N-Vinylpyrrolidon-Stearinsäurevinylester-Copolymer (90 : 10 Gew.-%)	25	195 µg/ml Diazepam

35 Patentansprüche

1. Verwendung von Copolymeren aus

40 A) 60 bis 99 mol-% N-Vinylpyrrolidon, und

B) 1 bis 40 mol-% eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

45 b1) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren,

b2) N-Alkyl- oder N,N-Dialkyl-substituierten Amide der Acrylsäure oder der Methacrylsäure mit C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylresten, oder

b3) der Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren, oder Gemischen dieser Monomeren,

als oberflächenaktive Substanzen in Zubereitungen wasserunlöslicher Stoffe.

50 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Copolymeren 0 bis 39 mol-% weiterer radikalisch copolymerisierbarer Monomere C) enthalten.

3. Zubereitungen wasserunlöslicher Stoffe, enthaltend als oberflächenaktive Substanzen Copolymeren aus

55 A) 60 bis 99 mol-% N-Vinylpyrrolidon, und

B) 1 bis 40 mol-% eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

**EP 0 876 819 A1**

b1) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren,

b2) N-Alkyl- oder N,N-Dialkyl-substituierten Amiden der Acrylsäure oder der Methacrylsäure mit C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylresten,

5 b3) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren.

4. Zubereitungen nach Anspruch 3, enthaltend als wasserunlösliche Substanzen pharmazeutische Wirkstoffe.

10 5. Zubereitungen nach Anspruch 3, enthaltend als wasserunlösliche Substanzen kosmetische Wirkstoffe.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 98 10 7386

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betriftt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Y	GB 2 158 724 A (VNI ISPYTATELNY INST) 20. November 1985 *siehe Zusammenfassung* ---	1-5	A61K47/14 A61K47/30
Y	US 5 132 417 A (POTTHOFF-KARL BIRGIT ET AL) 21.Juli 1992 *siehe Zusammenfassung, Spalte 1, Zeilen 8-20, Zeilen 50-53* ---	1-5	
Y	US 5 008 321 A (HARTMANN HEINRICH ET AL) 16.April 1991 *siehe Zusammenfassung, Spalte 2, Zeilen 7-46, Spalte 3, Zeilen 1-30* ---	1-5	
Y	DE 38 42 820 A (BASF AG) 28.Juni 1990 *siehe Zusammenfassung und auf Seite 3, Zeilen 6-51* -----	1-5	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)			
A61K			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort EPO FORM 1503.03 02/92 (P44C03)	Abschlußdatum der Recherche MÜNCHEN	Prüfer 21.August 1998	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument 8 : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			